



TITLE:

鎮痙薬臭化シメトロピウム
(DA3177)の上部尿路結石に伴う疼痛
に対する第3相臨床試験: 臭化ブ
チルスコポラミン錠を対照薬とし
た二重盲検群間比較試験

AUTHOR(S):

大川, 順正; 森本, 鎮義; 奥山, 明彦; 吉岡, 俊昭; 栗田,
孝; 板谷, 宏彬; 小川, 暢也; 岸本, 武利; 生駒, 文彦; 小
出, 卓生

CITATION:

大川, 順正 ...[et al]. 鎮痙薬臭化シメトロピウム(DA3177)の上部尿路結石に伴う疼痛に対す
る第3相臨床試験: 臭化ブチルスコポラミン錠を対照薬とした二重盲検群間比較試験. 泌
尿器科紀要 1997, 43(7): 525-538

ISSUE DATE:

1997-07

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/115986>

RIGHT:

鎮痙薬臭化シメトロピウム (DA3177) の上部尿路結石に伴う疼痛に対する第Ⅲ相臨床試験：臭化ブチルスコポラミン錠を対照薬とした二重盲検群間比較試験

DA3177 研究会 (治験総括医師：大川順正)

和歌山県立医科大学泌尿器科学教室 (主任：大川順正教授)

大川 順正*, 森本 鎮義***

大阪大学医学部泌尿器科学教室

(主任：奥山明彦教授)

奥山 明彦*, 吉岡 俊昭*,^{a)}

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室

(主任：岸本武利教授)

岸 本 武 利*

近畿大学医学部泌尿器科学教室

(主任：栗田 孝教授)

栗 田 孝*

兵庫医科大学泌尿器科学教室

(主任：生駒文彦教授)

生 駒 文 彦*

財団法人住友病院泌尿器科

(主任部長：板谷宏彬)

板 谷 宏 彬*,^{b)}

大阪厚生年金病院泌尿器科

(部長：小出卓生)

小 出 卓 生*

愛媛大学

小 川 暢 也**

CLINICAL PHASE III STUDY OF CIMETROPIUM BROMIDE (DA3177) ON THE PAIN WITH UPPER URINARY CALCULUS: A DOUBLE-BLIND STUDY IN COMPARISON WITH SCOPOLAMINE BUTYLBROMIDE

DA3177 study group (Chief investigator: Tadashi OHKAWA)

Tadashi OHKAWA and Shigeyoshi MORIMOTO

From the Department of Urology, Wakayama Medical College

Akihiko OKUYAMA and Toshiaki YOSHIOKA

*From the Department of Urology,
Osaka University Faculty of Medicine*

Takashi KURITA

*From the Department of Urology,
Kinki University School of Medicine*

Hiroaki ITATANI

*From the Department of Urology,
Sumitomo Hospital*

Nobuya OGAWA

Ehime University

Taketoshi KISHIMOTO

*From the Department of Urology,
Osaka City University Medical School*

Fumihiko IKOMA

*From the Department of Urology,
Hyogo College of Medicine*

Takuo KOIDE

*From the Department of Urology,
Kousei-Nenkin Hospital*

A double-blind study was conducted to evaluate the efficacy, safety and usefulness of cimetropium bromide (DA3177) in the patients with pain caused by upper urinary calculus at a daily dose of 75 mg t.i.d. (Group D, 97 patients) in comparison with scopolamine butylbromide at a daily dose of 60 mg t.i.d. (Group B, 101 patients). According to patient's impression, the rate of "moderately improved" or better was significantly higher in Group D (68.7%) than in Group B (53.5%; Wilcoxon 2 sample

* : 治験世話人 ** : コントローラー *** : 論文執筆者

a) : 現 財団法人住友病院泌尿器科 主任部長 b) : 現 財団法人住友病院副院長

test: $p=0.0044$). For pain, the rate of “moderately improved” or better was 69.1 % in Group D and 60.4% in Group B. In global improvement, the rate of “moderately improved” or better was significantly higher in Group D (70.1%) than in Group B (61.4%; Wilcoxon 2 sample test: $p=0.0469$). The rate of “no problem in safety” showed no significant difference between Group D (91.5%) and Group B (93.3%). Adverse reactions occurred in 8.5% in Group D and 6.7% in Group B. The major adverse reactions were “dry mouth”, “abdominal distension”, “constipation” and “nausea”. The rate of “useful” or better was 68.7% in Group D, and 60.4% in Group B. In conclusion, DA3177 was confirmed to be a useful drug for patients with pain caused by upper urinary calculus.

(Acta Urol. Jpn. 43: 525–538, 1997)

Key words: Upper urinary calculus, Pain, Cimetropium bromide, Antispasmodic agent

緒 言

上部尿路結石症の発生率は戦後著しく増え、現在では昭和20年代初めに比較し、約3倍の発生率となっている¹⁾。このように増加の一途をたどっている尿路結石の治療において、近年、体外衝撃波結石破碎術の開発等、外科的治療は飛躍的進歩を遂げ、また再発防止に関する薬物療法にも種々の新しい試みがなされてきている。一方、尿路結石の最も特徴的かつ激烈な症状は痙痛をはじめとしたいわゆる結石痛であり、この特有な疼痛のために患者の多くは受診するわけであるが、これに対する治療は今日においても薬物療法が主体をなし²⁾、より効果的な新しい薬剤の開発が望まれるところでもある。

結石痛に対しては、これまでに種々の鎮痙薬、鎮痛薬が使用されてきているが、代表的なものに臭化ブチルスコポラミン等の抗コリン薬があげられる。

臭化シメトロピウム (DA3177) は、イタリアの Istituto De Angeli 社において合成、開発された Fig. 1 に示す構造を持つ4級アンモニウム化合物の抗コリン作動性の鎮痙薬であり、臭化ブチルスコポラミンと類似しているが、シクロプロピル基を有するのが特徴である。

イタリアにおいては、臨床第Ⅰ～Ⅲ相試験が実施されて、有効性、安全性が確認され、すでに発売されている。本邦においては、これまで DA3177 を用いて、健康人による第Ⅰ相試験³⁾、消化器系の腹部疼痛を主

訴とする患者を対象とした臨床試験⁴⁻⁶⁾が実施されている。

われわれは、上部尿路結石に伴う疼痛を対象として初期第Ⅱ相臨床試験⁷⁾ (本剤1日量 37.5 mg, 75 mg, 150 mg の3用量) および後期第Ⅱ相臨床試験⁸⁾ (本剤1日量 37.5 mg, 75 mg の2用量) を実施し、その結果、1日量 75 mg (1回 25 mg 1日3回) の有用性が最も高く、至適臨床用量と推察された。以上の結果に基づき、今回本剤の有効性および安全性を検討するために、鎮痙薬として長年にわたり使用され、臨床評価が確立している臭化ブチルスコポラミン錠 60 mg/日を対照薬とした二重盲検群間比較試験を実施したのでその詳細を記載する。

対象および試験方法

1. 対 象

1993年11月から1994年8月までの間に、入院または外来通院した患者のうち、疼痛を主訴とし、X線所見等により腎盂 腎杯あるいは尿管に結石を有することが確認できた上部尿路結石に伴う疼痛を有する患者を対象とした。ただし、下記に該当する患者は対象から除外した。

1) 腸閉塞、2) 前立腺肥大症による排尿障害を有する患者、3) 緑内障、4) 急性腎盂腎炎の疼痛を併発している患者、5) 重篤な心疾患、肝疾患、腎疾患を有する患者、6) 妊婦または妊娠している可能性のある患者および授乳中の患者、7) 薬物過敏症の既往のある患者、8) その他、治験担当医師が本治験の対象として不適当と判断した患者

2. 治験実施医療機関

本治験を実施した医療機関は Table 1 に示す40施設であり、すべての医療機関において治験審査委員会の承認を得ている。

3. 患者の同意

本治験の実施に先立ち、患者本人に治験内容ならびに本剤の効果および副作用、当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその内容、治験参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと、また治験参加

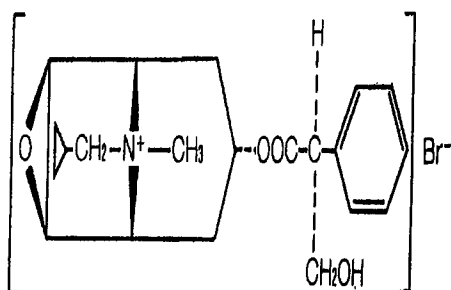


Fig. 1. Chemical structure of cimetropium bromide (DA3177).

Table 1. List of research institutes and investigators

医 療 機 関 名	科 名	治 験 担 当 医 師 名	医 療 機 関 名	科 名	治 験 担 当 医 師 名
1 和歌山県立医科大学	泌尿器科	大川 順正	同	同	竹山 政美
	同	森本 鎮義	同	同	近藤 雅彦
	同	上門 康成	21 同仁会 耳原総合病院	泌尿器科	永井 信夫
2 大阪大学医学部	泌尿器科	奥山 明彦	22 東大阪市立中央病院	泌尿器科	武本 征人
	同	吉岡 俊昭		同	妹尾 博行
3 大阪市立大学医学部	泌尿器科	岸本 武利	23 箕面市立病院	泌尿器科	岡 聖次
	同	和田 誠次	24 市立豊中病院	泌尿器科	中野 悦次
4 近畿大学医学部	泌尿器科	栗田 孝		同	細見 昌弘
	同	梅川 徹	25 市立吹田市民病院	泌尿器科	柏原 昇
5 兵庫医科大学	泌尿器科	生駒 文彦	26 医療法人愛仁会 高槻病院	泌尿器科	吉田 隆夫
	同	井原 英有		同	古倉 浩次
6 財団法人住友病院	泌尿器科	板谷 宏彬	27 国立大阪南病院	泌尿器科	北川 道夫
	同	三宅 修	28 大阪府済生会 富田林病院	泌尿器科	門脇 照雄
7 池田市立池田病院	泌尿器科	山口 誓司		同	上島 成也
	同	吉村 一宏	29 医療法人生長会 府中病院	泌尿器科	西尾 正一
8 大阪厚生年金病院	泌尿器科	櫻井 易		同	西本 憲一
	同	小出 卓生	30 泉大津市立病院	泌尿器科	片岡喜代徳
	同	梶川 次郎	31 岸和田市立岸和田市民病院	泌尿器科	北村 慎治
9 大阪船員保険病院	泌尿器科	中村 隆幸		同	森田 照男
	同	内田 欽也	32 市立貝塚病院	泌尿器科	井口 正典
10 大阪警察病院	泌尿器科	藤岡 英樹	33 泉佐野市立泉佐野病院	泌尿器科	土居 淳
	同	西村 健作		同	萩野 恵三
11 大阪通信病院	泌尿器科	松浦 健	34 向陽病院	泌尿器科	宮崎 善久
12 医療法人愛仁会 千船病院	泌尿器科	川口 理作		同	青枝 秀男
13 大阪市立総合医療センター	泌尿器科	早原 信行	35 労働福祉事業団 和歌山労災病院	泌尿器科	藤永 卓治
	同	杉本 俊門		同	峠 弘
14 大阪府立病院	泌尿器科	佐川 史郎	36 兵庫県立西宮病院	泌尿器科	永野 俊介
	同	小林 義幸		同	市川 靖二
15 健保連 大阪中央病院	泌尿器科	清原 久和		同	京 昌弘
16 国立大阪病院	泌尿器科	高羽 津		同	花房 徹
	同	辻村 晃	37 西宮市立中央病院	泌尿器科	鹿子木基二
	同	月川 真		同	滝内 秀和
17 国家公務員等共済組合連合会 大手前病院	泌尿器科	岩松 克彦	38 伊丹市立伊丹病院	泌尿器科	森川 洋二
	同	関井謙一郎		同	加藤 禎一
18 労働福祉事業団 大阪労災病院	泌尿器科	水谷修太郎	39 宝塚市立病院	泌尿器科	黒田 治朗
	同	西村 和郎		同	萩野 敏弘
19 医療法人錦秀会 阪和泉北病院	泌尿器科	江佐 篤宣	40 市立川西病院	泌尿器科	辻本 幸夫
20 堺市立堺病院	泌尿器科	坂口 洋		同	田口 恵三
	同	岸本 知己		同	善本 哲郎

コントローラー: 愛媛大学 小川 暢也

に同意した場合でも随時これを撤回できること, その他被験者の人権の保護に関しての必要事項について十分な説明を行い, 原則として文書により自由意志による同意を得るものとした. やむをえず口頭で同意を得た場合は, 口頭同意確認書にその同意に関する記録を残すものとした.

4. 治 験 薬

治験方法は, DA3177 の 75 mg/日 (以下 D 群) および臭化ブチルスコボラミンの 60 mg/日群 (以下 B 群) による二重盲検群間比較試験とした. 治験薬として, 1錠中に臭化シメトロピウムとして 25 mg を含有する錠剤とそれに対応する識別不能のプラセボ, な

らびに臭化ブチルスコボラミンとして 10 mg を含有する錠剤とそれに対応する識別不能のプラセボを使用した.

治験薬の包装は, 1包ごとにダブルダミー法により, 識別不能とした. 実薬とプラセボならびに D 群と B 群の包装の識別不能性をコントローラーが確認した. コントローラーによる抜き取りサンプルの製剤試験は, 第三者機関である兵庫県立衛生研究所において実施され, 規格に適合することおよび識別不能であることが確認された.

5. 割り付け方法

治験薬の割り付けについては, コントローラーによ

り各投与群3症例ずつ計6症例分を1組として、無作為に行われ、割り付け表は開票時までコントローラーによって密封保管された。

6. 投与量、投与方法および投与期間

1回3錠(DA3177を1錠と臭化ブチルスコポラミンのプラセボを2錠あるいは臭化ブチルスコポラミンを2錠とDA3177のプラセボを1錠)を1日3回食後に経口投与した。

投与期間は、原則として7日間とし、自然排石のため疼痛の消失が認められた場合は、その時点で投与を終了してもよいこととした。

7. 併用薬剤

治験期間中は、治験薬の薬効評価に影響すると思われる鎮痙薬、鎮痛薬、局所麻酔薬、尿管結石治療薬の使用は禁止した。また、本治験薬の薬効評価に影響を及ぼさないと考えられる薬剤で、治験開始以前から服用しているものについては、用法用量を変更しないことを原則として、併用可能とした。なお、使用した併用薬剤についてはその薬剤名、投与量および投与期間を記録した。

8. 観察項目および観察時期

1) 患者背景

治験開始前に被験者略名、性別、年齢、身長、体重、入院・外来の別、前治療薬、合併症、既往歴および下記の事項を調査した。

(1) 結石の部位

投与前の結石の局在部位を記録した。

1: 腎盂・腎杯, 2: 上部尿管, 3: 中部尿管,
4: 下部尿管

(2) ESWL (体外衝撃波結石破碎術) の治療

今回の結石に対する投与前のESWLによる治療の有無を記録した。

2) 疼痛

(1) 疼痛の程度

投与前、投与1(翌日)、3、7日後(終了時)または中止時に、症状日誌を参考にして、次の4段階で記録した。

3: 高度(痛くて我慢できない程度), 2: 中等度(痛みが我慢できる程度), 1: 軽度(痛みが多少気になる程度), 0: なし

(2) 疼痛の回数

投与前、投与1(翌日)、3、7日後(終了時)または中止時に、症状日誌を参考にして、1日の疼痛回数を次の5段階で記録した。

4: 頻回(7回以上), 3: しばしば(5~6回),
2: 時々(3~4回), 1: まれに(1~2回), 0: なし

(3) 疼痛の消失までに要した日数

疼痛が消失するまでに要した日数を症状日誌を参

考にして、記録した。

3) 自然排石

治験期間中に自然排石を確認できた場合は、症状日誌を参考にして、排石日を記録した。

4) 随伴症状・副作用

治験期間中に、新たに症状が出現または既存の症状が増強した場合、その種類、発現日、程度、治験薬の投与状況、対症療法(処置)、経過(消失日)などを記録した後、治験薬との因果関係について下記の4区分で判定した。治験薬との因果関係を明白に否定できない場合(因果関係不明を含む)は副作用として取り扱った。

1: 因果関係なし, 2: 因果関係薄い, 3: 因果関係濃い, 4: 因果関係不明

5) 血圧 脈拍数

投与前と投与終了後に坐位または臥位で測定し、記録した。

6) 臨床検査

投与前と投与終了後に下記の項目について検査を実施した。なお、臨床的に問題となる異常変動が認められた症例については、投与終了後も追跡調査をし、異常変動に対する治験薬との因果関係を副作用と同様の4区分で判定した。

血液検査: 赤血球数, 白血球数, Hb, Ht, 血小板数

生化学的検査: GOT, GPT, Al-p, γ -GTP, BUN, クレアチニン, 総ビリルビン

尿検査: 糖, 蛋白, 沈渣

7) 服薬状況

服薬状況を投与1日後、2~3日後、4~7日後に症状日誌を参考にして、次の4段階で記録した。

1: 指示通り服用, 2: 2/3以上服用, 3: 1/2以上服用, 4: 1/2未満服用

9. 評価

1) 患者の印象

投与終了時に患者の全般的な印象を次の5段階で記録した。

1: とてもよくきいた, 2: よくきいた, 3: 少しきいた, 4: 変わらなかった, 5: 悪くなった

2) 疼痛改善度

投与終了時に投与期間中の疼痛の程度の推移から、下記の判定基準を参考に治験担当医師の評価も含めて、次の5段階で評価した。

1: 著明改善(疼痛の程度が3→0または2→0になった場合), 2: 中等度改善(疼痛の程度が3→1または1→0になった場合), 3: 軽度改善(疼痛の程度が3→2または2→1になった場合), 4: 不変(疼痛の緩解がみられなかった場合), 5: 悪化(疼痛の症状が悪化した場合)

3) 全般改善度

投与終了時に疼痛改善度, 疼痛の回数の推移および疼痛の消失時期を総合して, 次の5段階で評価した。

1: 著明改善, 2: 中等度改善, 3: 軽度改善, 4: 不変, 5: 悪化

4) 概括安全度

投与終了後に副作用および臨床検査成績を総合して, 次の4段階で評価した。

1: 安全性に問題なし (副作用なし), 2: 安全性にやや問題あり (副作用を認めたが, 無処置で投与継続可能な程度), 3: 安全性に問題あり (副作用を認め処置を必要としたが, 投与継続可能な程度), 4: 安全性に重大な問題あり, (副作用を認め, 投与中止または投与中止すべき程度)

5) 有用度

全般改善度および概括安全度を総合して, 次の5段階で評価した。

1: 極めて有用, 2: 有用, 3: やや有用, 4: どちらともいえない, 5: 有用ではない

10. 中止脱落基準

被験者もしくは代理人等から本治験参加の同意の撤回があった場合は, ただちに投与を中止することとした。なお, 下記の場合は, 治験担当医師の判断により投与を中止し, 中止日および中止理由等を明記し, 可能なかぎりその時点での評価を行うこととした。

1) 自然排石のため, 投与継続が不要となった場合, 2) 症状の悪化のため, 治験継続が困難な場合, 3) 効果不十分のため, 他の治療法 (鎮痛薬の頓用等) への変更あるいは追加する必要がある場合, 4) 重篤な副作用が認められ投与継続が困難な場合, 5) その他, 治験担当医師が治験継続困難と判断した場合

また, 被験者が途中で受診しなくなった場合には, その理由およびその後の経過をできるかぎり追跡調査した。

11. 症例の取り扱い, 開票および統計解析

治験終了後, コントローラーを含めた本治験研究者会議を開催し, 実施された症例の取り扱いおよびデータの取扱いについて協議, 決定した。データの固定後, コントローラーによりキーコードの開票が行われた。

データの取り扱いについては, プロトコル遵守症例を対象とする protocol-compatible に基づく解析 (PC 解析) に加え, 日常の診療を考え, 原則として治験が開始された全症例を対象とする intent-to-treat 解析 (ITT 解析) を副次的に実施した。また, 各評価項目における解析除外例の内訳については, 群間の偏りを Fisher の直接確率計算法を用いて検討した。主要評価項目について, 各解析対象例における患者背景因子の等質性について検定を実施し, 偏り (P<

0.15) が認められた背景項目については, Breslow-Day 検定により背景因子と薬剤と薬効評価の3因子の交互作用の検定, ならびに拡張 Mantel 検定および Mantel-Haenszel 検定により背景因子の偏りが薬効評価に及ぼす影響を検討した。

主要評価項目である全般改善度, 概括安全度および有用度については, Wilcoxon 二標本検定と改善率, 安全率および有用率をそれぞれ「中等度改善」以上, 「安全性に問題なし」および「有用」以上とし, Fisher の直接確率計算法を用いて群間比較を行い, 95%信頼区間を求めた。さらに改善率, 安全率および有用率の差の90%信頼区間を算出し, $\Delta=0.1$ で対照薬との臨床的同等性の検討を行った。

疼痛の消失までに要した日数は, 疼痛が消失しなかった症例を最大順位に割り当てて, Wilcoxon 二標本検定と投与3日後までの消失率において Fisher の直接確率計算法を用いて群間比較を行った。さらに, 消失率の差の90%信頼区間を算出した。

また, 疼痛の「程度」および「回数」については, それぞれ投与直前と比較した経時的推移についても, つぎの4段階で分類し集計した。

1: 消失 (症状の消失), 2: 改善 (症状の改善), 3: 不変 (症状の変化なし), 4: 悪化 (症状の悪化)。

また, データの特徴を明らかにするため, 副次的な評価項目の解析および背景因子による全般改善度層別解析を行った。

なお, 検定の有意水準は両側5%とした。

成 績

1. 症例構成

症例構成を Fig. 2 に示した。

本治験の対象となった症例は, D群112例, B群111例の計223例であったが, 症例の取扱いが協議された後, PC 解析においては, 初診以降来院しなかった6例, 服薬せず1例および服薬が3回未満であった (副作用を発現した症例を除く) 5例の計12例を除く D群106例, B群105例の計211例が解析対象例 (概括安全度解析対象例) となった。なお, 223例全てで文書または口頭による同意が得られた。

解析対象例のうち, 1回内服後に自然排石を認めた1例, 服薬が不十分であった1例, 服薬回数3回未満の間に併用禁止薬を使用した9例および副作用のため3回未満の服薬で投与中止した2例の計13例については, 薬効評価不能のため改善度解析除外例とした。なお, 投与期間中で服薬回数が3回以降に併用禁止薬を使用した症例および自然排石を認めた症例については, それぞれ併用禁止薬を使用する直前および自然排石までの疼痛の推移により薬効評価可能とし, 改善度解析対象例とした。この結果, 全般改善度解析対象例

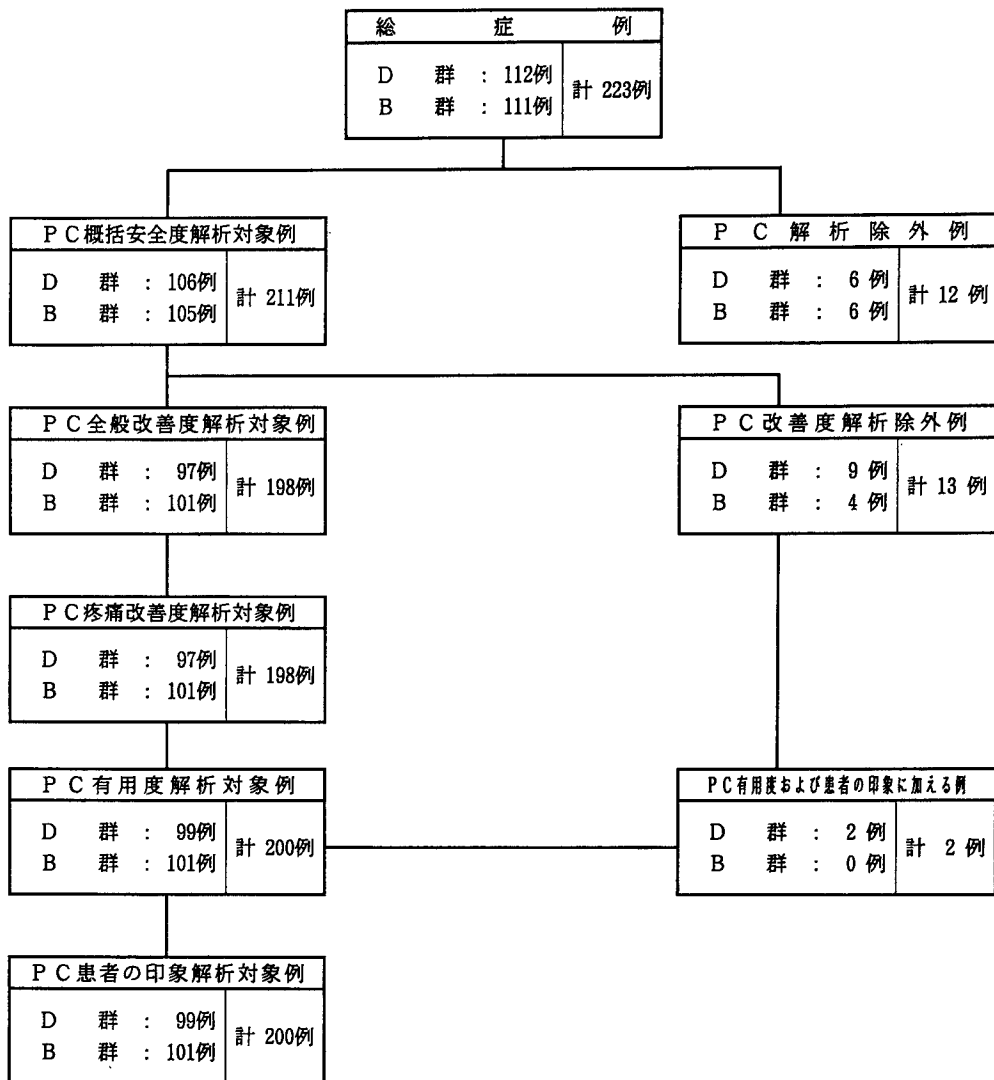


Fig. 2. Composition of cases.

および疼痛改善度解析対象例はD群97例、B群101例の計198例となった。

また、改善度解析除外例のうち副作用のため3回未満の服薬で投与中止した2例については、有用度および患者の印象の評価は採用とし、有用度解析対象例および患者の印象解析対象例は、D群99例、B群101例の計200例となった。

上記の各評価項目の解析除外例における両群の偏りを検討した結果、差は認められなかった。

また、ITT解析においては、初診以降来院しなかった6例および服薬せず1例の計7例が解析除外例となった。解析対象例のうち、投与開始日に治験薬と関係のない理由（合併症の併発および随伴症状の発現）により服薬を中止した2例および投与開始日に併用禁止薬を使用した8例の計10例については、日常の診療においても上部尿路結石による疼痛に対する鎮痙薬の対象として不適当と判断されたため、概括安全度のみ採用とした。

2. 患者の背景

PC解析対象例（概括安全度解析対象例）211例の

患者背景を Table 2 に示した。

解析対象例における患者背景因子の投与直前の「疼痛の程度」および「疼痛の回数」において、両群間に偏り ($p < 0.15$) が認められた。

また、全般改善度解析対象例および有用度解析対象例における患者背景因子においても、上記の2因子に、両群間に偏り ($p < 0.15$) が認められた。

3. 評 価

1) 患者の印象

患者の印象を Table 3 に示した。「よくきいた」以上は、D群68.7% (68/99例)、B群53.5% (54/101例)であり、D群はB群に比し、有意に優れていた (Fisherの直接確率計算法: $p = 0.0304$, Wilcoxon二標本検定: $p = 0.0044$)。

2) 疼痛改善度

疼痛改善度を Table 4 に示した。「中等度改善」以上の改善率は、D群69.1% (67/97例)、B群60.4% (61/101例)であり、D群はB群に比し、高い改善率が認められた。

疼痛の投与直前と比較した経時的推移について「程

Table 2. Distribution by background factor

背景因子	投 与 群	D 群 (n=106)	B 群 (n=105)	合 計 (n=211)	検 定 ^{注1)}
性 別	男	87	85	172	$\chi^2=0.001$ $p=0.9738$
	女	19	20	39	
年 齢 (歳)	21≤……<30	14	15	29	$z=0.446$ $p=0.6555$
	30≤……<40	23	23	46	
	40≤……<50	24	20	44	
	50≤……<60	28	22	50	
	60≤……≤76	17	25	42	
体 重 (kg)	40≤……<50	7	7	14	$z=0.266^{注2)}$ $p=0.7904$
	50≤……<60	22	21	43	
	60≤……<70	35	39	74	
	70≤……<80	16	12	28	
	80≤……≤92	4	8	12	
	不 明	22	18	40	
入 院 外 来	入 院	2	5	7	$\chi^2=3.801$ $p=0.2838$
	外 来	90	93	183	
	入院→外来	11	6	17	
	外来→入院	3	1	4	
結石の局在部位	腎盂・腎杯	4	10	14	$\chi^2=6.327^{注2)}$ $p=0.2757$
	上 部 尿 管	39	39	78	
	中 部 尿 管	15	20	35	
	下 部 尿 管	45	33	78	
	複 数 部 位	2	3	5	
	不 明	1	0	1	
ESWL 治療歴	無	94	91	185	$\chi^2=0.055$ $p=0.8140$
	有	12	14	26	
前治療の有無	無	88	89	177	$\chi^2=0.025$ $p=0.8752$
	有	18	16	34	
合 併 症	無	84	83	167	$\chi^2=0.000$ $p=1.0000$
	有	22	22	44	
既 往 歴	無	63	61	124	$\chi^2=0.003$ $p=0.9540$
	有	43	44	87	
併 用 薬	無	95	100	195	$\chi^2=1.640$ $p=0.2003$
	有	11	5	16	
疼 痛 の 程 度 (投与直前)	軽 度	24	29	53	$z=1.924$ $p=0.0544^*$
	中 等 度	47	56	103	
	高 度	35	20	55	
疼 痛 の 回 数 (投与直前)	1 ~ 2 回	36	49	85	$z=2.898$ $p=0.0038^*$
	3 ~ 4 回	26	32	58	
	5 ~ 6 回	10	11	21	
	7 回 以上	34	13	47	

n=概括安全度解析対象例

注1) χ^2 ; χ^2 検定, Z; Wilcoxon 二標本検定, *: $p<0.15$

注2): 不明を除く

度」を Fig. 3 に, 「回数」を Fig. 4 に示した. 投与終了時の疼痛の「程度」において「改善」以上は, D 群84.5%, B 群74.3%であり, 疼痛の「回数」において「改善」以上は, D 群78.4%, B 群74.3%であり, 疼痛の「程度」および「回数」とともにD群はB群に比し高い改善を示した.

疼痛の消失率は, 終了時の消失率を Table 5 に示

した. なお, 治験薬投与中に自然排石により疼痛が消失した症例については「消失せず」として集計した. 疼痛の消失率はD群62.9% (61/97例), B 群54.5% (55/101例) であった. 両群の消失率の差の90%信頼区間 (点推定値) は, -3.0% ~ 19.9% (8.4%) であった.

疼痛の消失までに要した日数を Table 6 に示した.

Table 3. Improvement rating of patient's impression

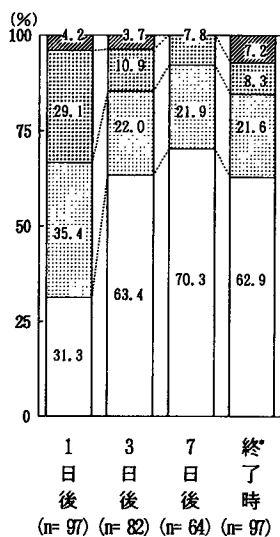
投与群	評価	とてもよくきいた	よくきいた	少しくきいた	変わらなかった	悪くなった	合計	Wilcoxon 二標本検定
D 群		38 (38.4)	30 (68.7)	15 (83.8)	12	4	99	p=0.0044
B 群		18 (17.8)	36 (53.5)	27 (80.2)	13	7	101	Fisher の直接確率計算法 (「よくきいた」以上) p=0.0304

(): 累積%

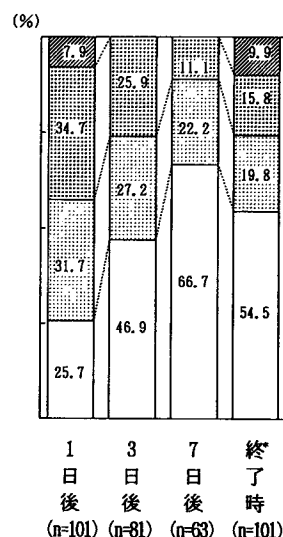
Table 4. Improvement rating for pain

投与群	評価	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	合計	Wilcoxon 二標本検定
D 群		46 (47.4)	21 (69.1)	15 (84.5)	8	7	97	p=0.0659
B 群		36 (35.6)	25 (60.4)	13 (73.3)	17	10	101	Fisher の直接確率計算法 (「中等度改善」以上) p=0.2350

(): 累積%



D 群



B 群

■ 悪化
 ■ 不変
 ■ 改善
 □ 消失
 *: 投与中止時の推移を含む
 n=全般改善度解析対象例数

Fig. 3. Time course of changes in the severity of pain.

疼痛の消失までに要した日数において、D群はB群に比し、早期の消失を認めた。また、投与3日後までの消失率は、D群51.5%、B群32.7%であり、D群はB群に比し、有意に高かった (Fisher の直接確率計算法: $p=0.0094$)。

3) 自然排石

投与期間中に自然排石のあった症例は、D群13例、B群15例であった。

4) 全般改善度

全般改善度を Table 7 に示した。「中等度改善」以

上の改善率 [95%信頼区間] は、D群70.1% (68/97例) [60.0%~79.0%], B群61.4% (62/101例) [51.2%~70.9%] であった。また、Wilcoxon 二標本検定においてD群はB群に比し、有意に優れていた ($p=0.0469$)。

5) 副作用

副作用の発現はD群9例 (8.5%), B群7例 (6.7%) であった。その内容は、D群では、口渇2例、口渇・眠気、腹部膨満感、便秘、便秘・腹部膨満、嘔気、頭重感・気分不良、動悸が各1例ずつ計9

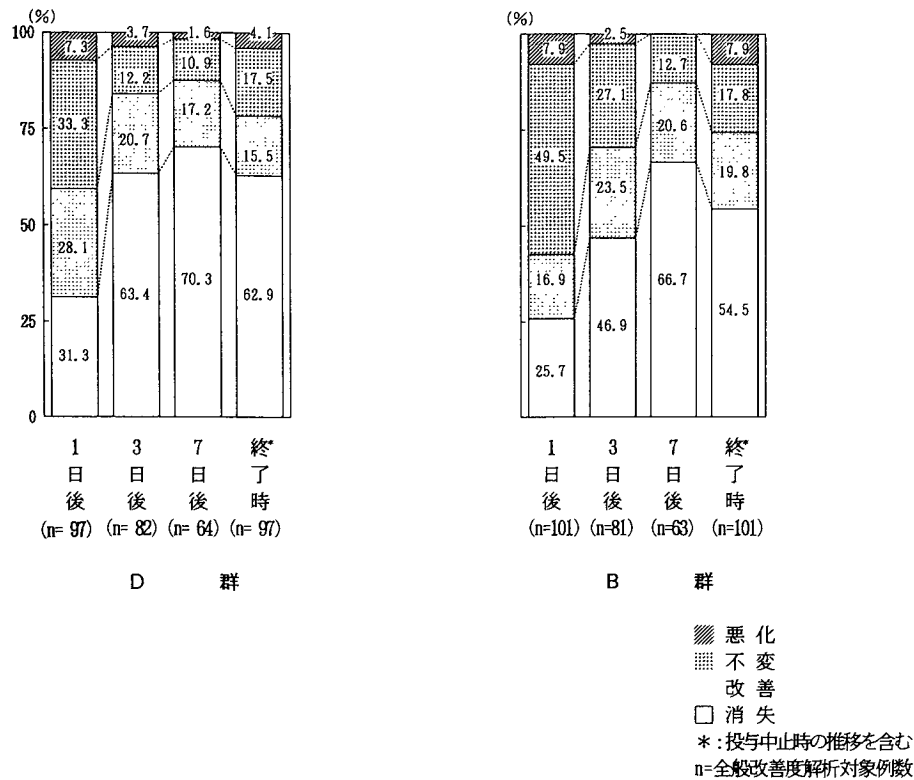


Fig. 4. Time course of changes in the frequency of pain.

Table 5. Disappearance of pain

	消 失	消失せず	合計 ^{注)}	Fisher の直接確率計算法	95%信頼区間 (疼痛の消失)	消失率の差の90%信頼区間
D群	61 (62.9%)	36	97	p=0.2504	52.5%~72.5%	-3.0%~19.9%
B群	55 (54.5%)	46	101		44.2%~64.4%	点推定値: 8.4%

注) 全般改善度解析対象例数

例に12件, B群では, 腹部膨満感, 眠気, 口渇, 口渇, 嘔気, 食欲不振, 口渇, 四肢, 頸部の搔痒感, 頭痛が各1例ずつ計7例に9件が認められたが, 抗コリン剤において未知の副作用は発現しなかった. また, 便秘および腹部膨満を訴えた患者に対して浣腸を用いた以外, 無処置あるいは投与中止により症状は消失し, いずれも臨床上とくに問題はなかった.

6) 臨床検査

臨床検査値の異常変動はD群に尿蛋白, 尿沈渣赤血球・白血球の上昇1例, クレアチニンの上昇1例, 肝機能検査値の異常2例の計4例, B群でクレアチニンの上昇1例, 血色素量, ヘマトクリットの減少1例, 尿沈渣白血球の上昇1例の計3例であった. D群における肝機能検査値の異常2例は, 投与前の検査値がなかったこともあるが, 臨床的に問題となる異常変動とは認められなかった.

7) 血圧 脈拍数

血圧および脈拍数において, 両群とも投与前後で臨床的に問題となる異常変動は認められなかった.

8) 概括安全度

概括安全度を Table 8 に示した. 「安全性に問題なし」の安全率 [95%信頼区間] は, D群91.5% (97/106例) [84.5%~96.0%], B群93.3% (98/105例) [86.7%~97.3%] であり, 両群に有意な差は認められなかった.

9) 有用度

有用度を Table 9 に示した. 「有用」以上の有用率 [95%信頼区間] は, D群68.7% (68/99例) [58.6%~77.6%], B群60.4% (61/101例) [50.2%~70.2%] であり, D群はB群に比し, 高い有用率が認められた.

10) ITT 解析

全般改善度の「中等度改善」以上の改善率は, D群65.4%, B群61.4%, 概括安全度の「安全性に問題なし」の安全率は, D群91.7%, B群93.5%および有用度の「有用」以上の有用率は, D群65.4%, B群60.4%であった. ITT 解析においても PC 解析と同様にD群はB群に比し, 高い改善率および有用率が認められ, 安全率においては, D群とB群において差は認められなかった.

Table 6. Number of day required for disappearance of pain

投与群	投 与 後 の 疼 痛 消 失 ま で の 日 数										Wilcoxon 二標本検定	Fisher の直接確率計算法 (「投与3日後」以内)
	開始日	1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	6 日	7 日	消失せず	合計 ^{注)}		
D 群	1 (1.0)	23 (24.7)	10 (35.1)	16 (51.5)	5 (56.7)	3 (59.8)	2 (61.9)	1 (62.9)	36 (100.0)	97	p=0.0827	p=0.0094
B 群	1 (1.0)	18 (18.8)	10 (28.7)	4 (32.7)	6 (38.6)	5 (43.6)	8 (51.5)	3 (54.5)	46 (100.0)	101		

注：全般改善度解析対象例数

()：累積%

Table 7. Global improvement rating

投与群	評価	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	合計	Wilcoxon 二標本検定	95%信頼区間 (「中等度改善」以上)	改善率の差の90%信頼区間
D 群		46 (47.4)	22 (70.1)	14 (84.5)	8	7	97	p=0.0469 Fisher の直接確率計算法 (「中等度改善」以上)	60.0%～79.0%	－2.3%～19.8%
B 群		34 (33.7)	28 (61.4)	13 (74.3)	16	10	101	p=0.2317	51.2%～70.9%	点推定値：8.7%

()：累積%

Table 8. Overall safety rating

投与群	評価	安全性に 問題なし	安 全 性 に やや問題あり	安全性に 問題あり	安 全 性 に 重大な問題あり	合計	Wilcoxon 二標本検定	95%信頼区間 (「安全性に問題なし」)	安全率の差の90%信頼区間
D 群		97 (91.5)	8	1	0	106	p=0.6056 Fisher の直接確率計算法 (「安全性に問題なし」)	84.5%～96.0%	－7.8%～4.2%
B 群		98 (93.3)	7	0	0	105	p=0.7958	86.7%～97.3%	点推定値：－1.8%

()：%

Table 9. Usefulness rating

投与群	評価	極めて有用	有 用	やや有用	どちらとも いえない	有用で はない	合計	Wilcoxon 二標本検定	95%信頼区間 (「有用」以上)	有用率の差の90%信頼区間
D 群		45 (45.5)	23 (68.7)	13 (81.8)	5	13	99	p=0.0611 Fisher の直接確率計算法 (「有用」以上)	58.6%～77.6%	－2.8%～19.4%
B 群		32 (31.7)	29 (60.4)	13 (73.3)	10	17	101	p=0.2396	50.2%～70.2%	点推定値：8.3%

()：累積%

4. 背景因子の偏りが薬効評価に及ぼす影響

患者背景因子に偏りが見られた因子の投与直前の「疼痛の程度」および「疼痛の回数」(全般改善度・概括安全度・有用度解析対象例)について薬効評価に及ぼす影響について検討した。

患者背景因子(投与直前の「疼痛の程度」および「疼痛の回数」), 投与群(D群およびB群), 薬効評価(全般改善度の改善率, 概括安全度の安全率, 有用度の有用率)の3因子の交互作用は, 「疼痛の回数」における概括安全度を除き, 認められなかった。また, 「疼痛の回数」における概括安全度は, 交互作用が認められたが, 質的交互作用ではなく, 量的交互作用であると判断された。

その結果, それぞれの薬効評価において患者背景因子による調整検定を適用させた。投与直前の「疼痛の程度」および「疼痛の回数」で調整した検定は, いずれも調整しない検定と同様な結果を示した。

したがって, 投与直前の「疼痛の程度」および「疼

痛の回数」の偏りは薬効評価に影響しないと考えられた。

5. 背景因子による層別解析

患者背景因子により全般改善度を層別し, 解析した結果を Table 10 に示した。結石の局在部位別にみると, 腎盂・腎杯および上部尿管において, D群はB群より高い改善率が認められた。

投与前の ESWL 施行の別では, ESWL の施行の有無にかかわらず, D群はB群に比し, 高い改善率を示し, とくに ESWL 施行後の結石における疼痛に対し, D群の改善率は高かった。

投与直前の「疼痛の程度」および「疼痛の回数」においては, 程度および回数にかかわらず, D群はB群に比し高い改善率が認められた。とくに投与直前の「疼痛の程度が高度」であった症例において, D群はB群に比し有意に優れていた(Wilcoxon 二標本検定: $p=0.0487$)。「疼痛の回数が7回以上」において, D群はB群に比し高い改善率を認めた。投与直前

Table 10. Global improvement rating stratified analysis by background factor

項目	投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	合計	Wilcoxon ^{注)} 二標本検定
結石の局在部位								
腎盂・腎杯	D 群	2 (50.0)	1 (75.0)	0 (75.0)	1	0	4	p=0.3794
	B 群	2 (20.0)	3 (50.0)	2 (70.0)	3	0	10	
上 部 尿 管	D 群	15 (42.9)	10 (71.4)	4 (82.9)	1	5	35	p=0.1376
	B 群	12 (31.6)	8 (52.6)	3 (60.5)	8	7	38	
中 部 尿 管	D 群	5 (33.3)	5 (66.7)	2 (80.0)	2	1	15	p=0.6614
	B 群	10 (50.0)	3 (65.0)	2 (75.0)	3	2	20	
下 部 尿 管	D 群	22 (53.7)	6 (68.3)	8 (87.8)	4	1	41	p=0.2210
	B 群	8 (26.7)	14 (73.3)	5 (90.0)	2	1	30	
複 数 部 位	D 群	2 (100.0)	0 (100.0)	0 (100.0)	0	0	2	p=0.4142
	B 群	2 (66.7)	0 (66.7)	1 (100.0)	0	0	3	
ESWL の治療歴								
無	D 群	40 (46.5)	19 (68.6)	13 (83.7)	7	7	86	p=0.1071
	B 群	31 (35.2)	23 (61.4)	10 (72.7)	14	10	88	
有	D 群	6 (54.5)	3 (81.8)	1 (90.9)	1	0	11	p=0.1357
	B 群	3 (23.1)	5 (61.5)	3 (84.6)	2	0	13	
疼痛の程度 (投与直前)								
軽 度	D 群	0 (0.0)	15 (68.2)	0 (68.2)	5	2	22	p=1.0000
	B 群	0 (0.0)	19 (67.9)	1 (71.4)	5	3	28	
中 等 度	D 群	28 (63.6)	1 (65.9)	8 (84.1)	2	5	44	p=0.2719
	B 群	28 (51.9)	3 (57.4)	10 (75.9)	6	7	54	
高 度	D 群	18 (58.1)	6 (77.4)	6 (96.8)	1	0	31	p=0.0487*
	B 群	6 (31.6)	6 (63.2)	2 (73.7)	5	0	19	
疼痛の回数 (投与直前)								
1 ～ 2 回	D 群	12 (36.4)	7 (57.6)	7 (78.8)	2	5	33	p=0.9405
	B 群	16 (33.3)	15 (64.6)	3 (70.8)	11	3	48	
3 ～ 4 回	D 群	13 (54.2)	3 (66.7)	3 (79.2)	4	1	24	p=0.1418
	B 群	10 (33.3)	5 (50.0)	7 (73.3)	3	5	30	
5 ～ 6 回	D 群	6 (66.7)	2 (88.9)	1 (100.0)	0	0	9	p=0.3524
	B 群	5 (45.5)	4 (81.8)	1 (90.9)	0	1	11	
7 回 以 上	D 群	15 (48.4)	10 (80.6)	3 (90.3)	2	1	31	p=0.0960
	B 群	3 (25.0)	4 (58.3)	2 (75.0)	2	1	12	

注) *: $p<0.05$

(): 累積%

の疼痛の程度別により層別した疼痛の消失率の推移を Fig. 5 に示した. 疼痛の程度別における消失率は, 「軽度」でD群68.2%, B群67.9%, 「中等度」でD群63.6%, B群55.6%, 「高度」でD群58.1%, B群31.6%と, すべての程度において, D群はB群に比し高い消失率を示した. また, 疼痛の程度が「高度」における疼痛の消失に要した日数において, D群はB群に比し, 有意に早期の消失を認め (Wilcoxon 二標本検定: $p=0.0416$), 投与3日後までの消失率においても, D群はB群に比し高い消失率を認めた.

考 察

上部尿路結石とは腎結石と尿管結石とを総称するものであるが, 結石に伴う疼痛に関しては, 腎結石は結石の大きさにかかわらず無痛性である場合が多く, 腰背部鈍痛を稀に認める程度である⁹⁾ しかし, 腎盂・腎杯および尿管に嵌頓した結石においては, 尿流の通過障害により腎盂内圧の急激な上昇および尿管平滑筋の痙攣を伴う蠕動亢進による疼痛発作を認める¹⁰⁾. 疼痛発作時には, 悪心・嘔吐, 冷汗, 頻脈等の全身症状を伴い, ショック状態を引き起こすこともある. 患

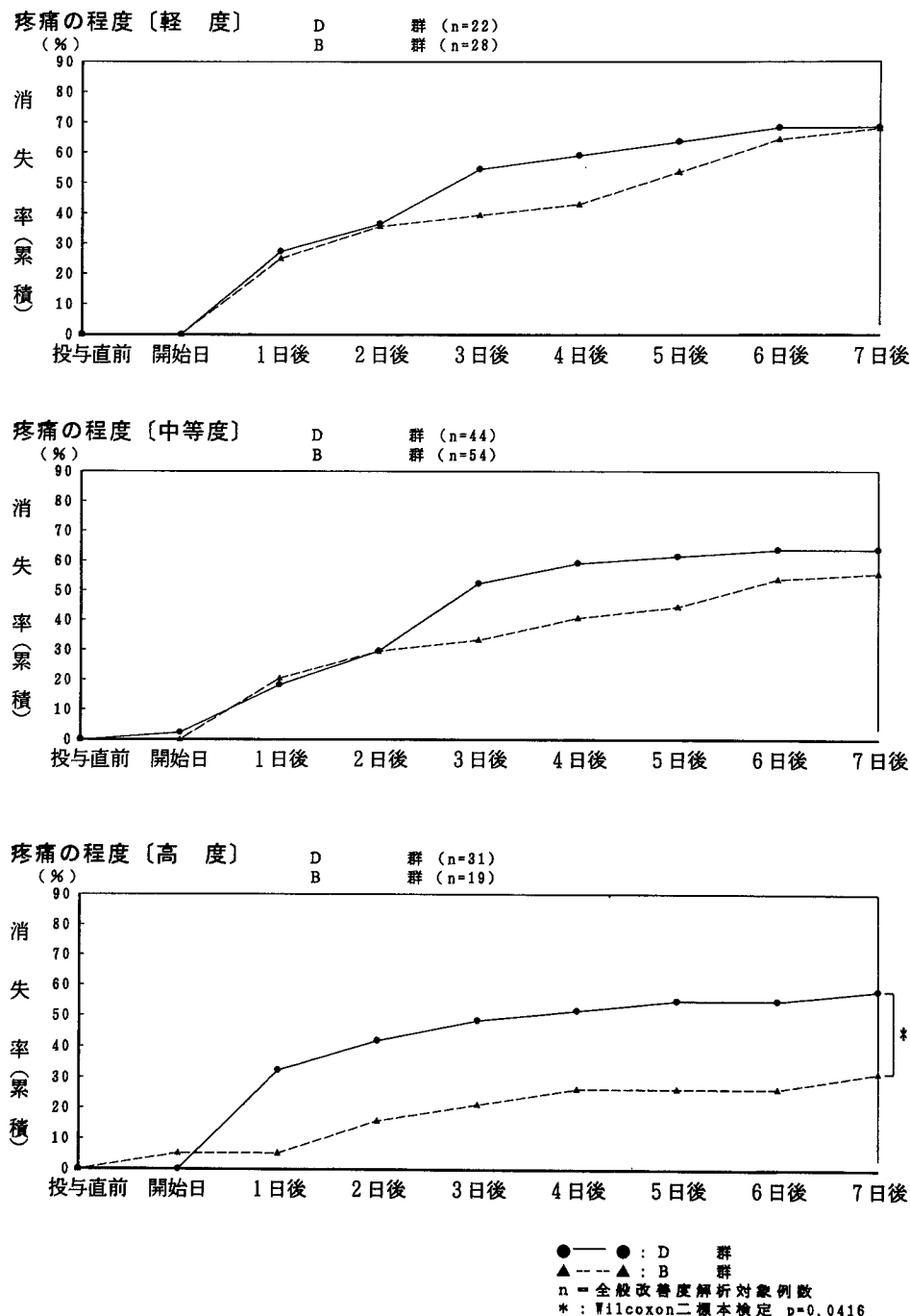


Fig. 5. Time course of the accumulated disappearance of pain (stratified by severity of pain before administration).

者にとっては、自然排石あるいは体外衝撃波結石破碎術など外科的治療までの期間の疼痛の緩解も重要な問題であり、この疼痛の緩解には、通常は鎮痙薬、鎮痛薬等の薬剤による治療がなされている¹¹⁾

DA3177 (臭化シメトロピウム) はスコポラミン骨格を有する4級アンモニウム化合物の鎮痙薬であり、スコポラミン誘導体であるブチルスコポラミンのブチル基をシクロプロピルメチル基に置換した化合物である。薬理学的検討によれば、DA3177の主たる作用機序は、ムスカリン受容体に対するアセチルコリンとの競合的な拮抗作用により鎮痙作用を発現し¹²⁾、その鎮痙作用は臭化ブチルスコポラミンよりも強いことが認められている¹²⁻¹⁴⁾ また、神経終末からの内因性アセチルコリンの遊離も抑制している可能性も示唆されている¹⁴⁾

DA3177は、消化管や泌尿器系に対して比較的選択的に作用し、心臓等に対する作用が弱いことも認められている^{14,15)} この他、胃酸分泌抑制作用や抗潰瘍作用も有している¹⁶⁾

一方、DA3177は4級アンモニウム塩であることから、中枢への移行がなく中枢に対する抑制作用が極めて弱いことが報告されている。

我々は、これまでにDA3177の臨床効果について、上部尿路結石に伴う疼痛を主訴とする患者を対象とした初期第Ⅱ相臨床試験および後期第Ⅱ相臨床試験を実施し、その成績を報告した。初期第Ⅱ相臨床試験では、1日量37.5 mg、75 mg および150 mgの3用量にて実施した結果、改善率は37.5 mg/日群54.2% 75 mg/日群72.0%、150 mg/日群70.8%であり、1日量75 mg以上の投与量において70%以上の高い改善率が認められた。また、1日量75 mgを150 mgに増量してもその改善率が同等であること、安全性においても副作用発現率は、37.5 mg/日群11.1%、75 mg/日群0%、150 mg/日群9.1%であり、安全率も同等であることより、後期第Ⅱ相臨床試験では、1日量37.5 mg および75 mgの2用量による二重盲検群間比較法による至適臨床用量の検討を実施した。その結果、改善率は37.5 mg/日群56.2%、75 mg/日群70.0%であり、75 mg/日群は37.5 mg/日群に比し、有意に優れていた。また安全性においては副作用発現率が、37.5 mg/日群8.3%、75 mg/日群6.5%であり、安全率は同等であった。

以上の結果より、DA3177錠の至適臨床用量を1日量75 mgとして、上部尿路結石に伴う疼痛に対する本剤の有効性、安全性ならびに有用性を確認するため、対照薬を用いて二重盲検群間比較法による第Ⅲ相臨床試験を実施した。対照薬としては、1956年以降、長年にわたり、腹痛はもとより、上部尿路結石に伴う疼痛に対しても広く使用され、臨床評価が確立された

鎮痙薬である臭化ブチルスコポラミンを選択した。

総症例数は、223例であったが、全般改善度および疼痛改善度については198例、概括安全度については211例、有用度および患者の印象については200例を解析対象例とした。患者背景因子の投与直前の「疼痛の程度」および「疼痛の回数」において偏りが認められたが、これらの背景因子による調整検定の結果、これら背景因子の偏りは、薬効評価に影響しないと考えられた。したがって、背景因子の等質性に問題がないと考えられる両群について治験成績を比較検討することは妥当であると判断した。

疼痛を経時的に観察し、投与直前と比較した投与終了時の疼痛において、DA3177群(D群)は臭化ブチルスコポラミン群(B群)に比し、高い改善が認められた。

また、投与終了時の疼痛の消失率(累積)は、D群62.9%、B群54.5%であり、D群はB群に比し、高い消失率を認めた。投与前後の比較に加えて、疼痛の消失までに要した日数の比較では、D群はB群に比し、早期の消失を認め、投与3日後までの疼痛の消失率においてD群はB群に比し、有意に優れていた(Fisherの直接確率計算法: $p=0.0094$)。

その結果、全般改善度は「中等度改善」以上の改善率が、D群70.1%、B群61.4%であった。また、Wilcoxon二標本検定においてD群はB群に比較し、有意に優れていた($p=0.0469$)。

患者背景の背景因子により全般改善度を層別した結果、投与直前の「疼痛の程度が高度」であった症例において、D群はB群に比し有意に優れていた(Wilcoxon二標本検定: $p=0.0487$)。また、疼痛の程度が高度なほどおよび疼痛の回数が多いほどD群はB群より効果が高かった。このことは、投与直前の疼痛の程度別における疼痛の消失率の推移(Fig. 5)からも認められる。

一方、副作用はD群9例(8.5%)、B群7例(6.7%)に認められ、その内訳は口渇および消化器系(腹部膨満感、便秘、嘔気、食欲不振等)が主であり、その他に眠気、頭痛、動悸等が認められた。症状が高度と判定された症例はなく、便秘および腹部膨満感を訴えた患者に対して浣腸を用いた以外、無処置あるいは投与中止により症状は消失し、いずれも臨床上とくに問題はなかった。なお、副作用発現率において、D群とB群の間に有意な差は認められなかった。

また、臨床検査値の異常変動の認められた症例は、D群4例、B群3例であったが、いずれも軽微な変動で臨床的に問題となる異常変動とは認められなかった。

全般改善度および概括安全度を総合的に考慮して判定された有用度は「有用」以上の有用率が、D群

68.7%, B群60.4%であり, D群はB群に比し高い有用率が認められた。

以上の成績より, DA3177 は上部尿路結石に伴う疼痛に対し優れた臨床的有用性を有する薬剤であることが確認された。

結 語

上部尿路結石に伴う疼痛を有する患者に対するDA3177 (D群) の有効性, 安全性および有用性の検討を臭化ブチルスコポラミン (B群) を対照薬として, 二重盲検群間比較試験にて実施し, つぎの結果を得た。

1) 総症例数223例 (D群112例, B群111例) のうち有効性評価例数はD群97例, B群101例の計198例であった。

2) 患者印象は「よくきいた」以上が, D群68.7%, B群53.5%であり, D群はB群に比し, 有意に優れていた。(Fisher の直接確率計算法: $p=0.0304$, Wilcoxon 二標本検定: $p=0.0044$)

3) 疼痛改善度は「中等度改善」以上が, D群69.1%, B群60.4%であり, D群はB群に比し, 高い改善率が認められた。

4) 全般改善度は「中等度改善」以上が, D群70.1%, B群61.4%であった。Wilcoxon 二標本検定においてD群はB群に比し, 有意に優れていた。(p=0.0469)

5) 概括安全度は「安全性に問題なし」が, D群91.5%, B群93.3%であり, 2群間に有意な差は認められなかった。

副作用発現症例は, D群9例 (8.5%), B群7例 (6.7%) であった。主な副作用は口渴, および腹部膨満感, 便秘, 嘔気など消化器系症状であり, 抗コリン剤において未知の副作用は発現しなかった。

また, 臨床検査値に異常変動の認められた症例はD群4例, B群3例であったが, いずれも軽微な変動で臨床的に問題となる異常変動は認められなかった。

6) 有用度は「有用」以上の有用率が, D群68.7%, B群60.4%であり, D群はB群に比し, 高い有用率が認められた。

以上の成績より, DA3177 は上部尿路結石に伴う疼痛に対して優れた臨床的有用性を有する薬剤であることが確認された。

文 献

- 1) 井口正典, 片岡喜代徳, 郡 健二郎, ほか: 上部尿路結石症の栄養学的研究. 日栄 食糧会誌 **37**: 1-7, 1984
- 2) 大川順正, 森本鎮義: 尿路結石症. 薬事 **36**:

- 2305-2310, 1994
- 3) 関野久之, 安食高道, 高橋規行, ほか: DA3177 の臨床第 I 相試験. 基礎と臨 **31**: 2253-2275, 1997
- 4) 大柴三郎, 木村 健, 三輪 剛, ほか: 鎮痙薬臭化シメトロピウム (DA3177) の腹部疼痛に対する初期第 II 相試験. 基礎と臨 **31**: 2277-2293, 1997
- 5) 大柴三郎, 並木正義, 木村 健, ほか: 鎮痙薬臭化シメトロピウム (DA3177) の腹部疼痛に対する後期第 II 相試験—至適用量検討試験— 基礎と臨 **31**: 2295-2317, 1997
- 6) 大柴三郎, 並木正義, 木村 健, ほか: 鎮痙薬臭化シメトロピウム (DA3177) の腹部疼痛に対する第二次後期第 II 相試験—臭化ブチルスコポラミン錠を対照薬とした用量検討試験— 基礎と臨 **31**: 2319-2344, 1997
- 7) 大川順正, 森本鎮義, 奥山明彦, ほか: 鎮痙薬臭化シメトロピウム (DA3177) の上部尿路結石に伴う疼痛に対する初期第 II 相試験. 基礎と臨 **31**: 2345-2360, 1997
- 8) 大川順正, 森本鎮義, 生駒文彦, ほか: 鎮痙薬臭化シメトロピウム (DA3177) の上部尿路結石に伴う疼痛に対する後期第 II 相試験—二重盲検比較試験による至適用量の検討— 基礎と臨 **31**: 2361-2381, 1997
- 9) 安増哲生, 熊澤浄一: 泌尿器科領域の痛み. 現代医療 **24** (suppl III): 2757-2759, 1992
- 10) 大川順正, 戎野庄一, 渡辺俊幸: 尿路結石症. 泌尿器外科 **5**: 565-569, 1992
- 11) 土井直人, 奴田原紀久雄, 東原英二: 腎尿路結石. 内科 **67**: 1264-1266, 1991
- 12) Schiavone A, Schiavi GB, De Conti L, et al.: Cimetropium: characterization of antimuscarinic and spasmolytic properties. *Arzneimittelforschung* **35**: 796-799, 1985
- 13) Scarpignato C, Cartell A and Zappia L: Effect of cimetropium bromide and other antispasmodic compounds on in vitro guinea-pig gallbladder. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* **11**: 323-329, 1989
- 14) 西脇秀幸, 恒成一郎, 林 利浩, ほか: Cimetropium Bromide の鎮痙作用. 薬理と治療 **25**: 151-165, 1997
- 15) Marazzi-Uberti E: Pharmacological properties and acute toxicity of DA3177, a new parasympatholytic drug. In: Report of the research department of the Institute De Angeli to the Italian Ministry of Health. 1973
- 16) Istituto De Angeli S.p.A.: Report on pharmacological properties of DA3177, a product with spasmolytic activity. 1973

(Received on March 14, 1997)

(Accepted on March 24, 1997)